

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(2)

(11)Publication number : 04-095023

(43)Date of publication of application : 27.03.1992

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 02-212639

(71)Applicant : NITTO DENKO CORP

(22)Date of filing : 09.08.1990

(72)Inventor : NAKANO YOSHIHISA

UNOSAWA YOSHIJI

MURAOKA TAKAMITSU

(54) SUSTAINED RELEASE PLASTER

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a sustained release plaster capable of percutaneously gradually administering a drug into a human body by forming on a carrier a base agent layer comprising a specific pressure-sensitive adhesive containing the drug.

CONSTITUTION: A pressure-sensitive adhesive layer comprising a pressure-sensitive adhesive composed mainly of polyisobutylene and a thermoplastic resin and containing 0.1–50wt.% of a drug in the dissolution or dispersion state is formed. The formed pressure-sensitive adhesive layer is transferred and bonded to the surface of a carrier such as polyester film to prepare the objective plaster. The polyisobutylene is preferably a mixture of 10–60wt.% of the first polyisobutylene having a viscosity-average mol.wt. of 500–4000, 10–80wt.% of the second polyisobutylene having a viscosity-average mol.wt. of 10000–200000 and 20–50wt.% of the third polyisobutylene having a viscosity-average mol.wt. of 900000–2100000. The plastic resin includes an adhesive resin such as a terpene resin or petroleum resin and is employed preferably in an amount of 5–40wt.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-95023

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 9/70

識別記号

352

庁内整理番号

7038-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 徐放性貼付製剤

⑯ 特 願 平2-212639

⑯ 出 願 平2(1990)8月9日

⑰ 発明者 仲野 善久	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑰ 発明者 宇野沢 宣司	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑰ 発明者 村岡 崇光	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑰ 出願人 日東電工株式会社	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	

明細書

1. 発明の名称

徐放性貼付製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 薬物を感圧性接着剤中に含有させてなる基材層が担持体上に形成され、かつ該感圧性接着剤がポリイソブチレンおよび熱可塑性樹脂を主体として構成されていることを特徴とする徐放性貼付製剤。

(2) 感圧性接着剤が、500～4000の粘度平均分子量を有する第一ポリイソブチレンと、10000～200000の粘度平均分子量を有する第二ポリイソブチレンと、900000～210000の粘度平均分子量を有する第三ポリイソブチレンの群から選ばれる二種以上のポリイソブチレンの混合物である請求項(1)記載の徐放性貼付製剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は薬物を経皮的に徐々に生体内投与する

徐放性貼付製剤に関するものである。

<従来の技術>

近年、薬物を生体内に投与する手段として、皮膚面を通して投与する経皮投与方法が持続的な薬効の発現、生物学的な利用率の向上、副作用の低減などの長所から盛んに開発されている。

通常、このような方法を採用する貼付製剤の基本構造は、プラスチックフィルムや不織布などの担持体上に薬物を含有する粘着剤層を形成させたものであり、薬物含有層を種々工夫することによって薬物放出をコントロールしようとするものである。

例えば、特公昭54-16566号公報には薬物の放出をコントロールするために、薬物含有層と皮膚貼付面との間に放出制御膜を設けた製剤や薬物の放出を制御するマイクロカプセルを粘着剤中に分散させた貼付製剤が開示されている。

<発明が解決しようとする課題>

しかしながら、このような製剤は放出制御手段を別途必要とするので、構成が複雑となつて製造

上の煩雑さが生じる。また、薬物放出制御膜やマイクロカプセルを利用して薬物の放出制御を行っているが、これらを通過する過程が律速過程となって必要充分量の薬物の放出が得られなかったり、含有薬物の有効利用率が充分でなかったりする。さらに、これらの膜やマイクロカプセルに僅かの欠損部があっても厳格な放出制御が行われなくなり、また、このような製剤では保存中に薬物が粘着剤層中に移行してしまうので、貼付使用時には放出制御膜による徐放効果が充分に得られないことがある。

近年、循環器系統をはじめとして各種慢性疾患有する人が徐々に増加しており、優れた持続的薬理効果を発揮する製剤の開発が切望されている。しかし、このような要望を充分に満たす製剤が開発されていないのが実情である。

また、その他の貼付製剤の例としては、特開昭51-104021号公報、特開昭54-20129号公報(特公昭62-14526号公報)、特開昭56-125311号公報などにみられる

が、これらは本発明と同様、ポリイソブチレンをベースポリマーとして用いたものである。これらの製剤は粘着性基材中に薬物の溶解および放出のための担体(キャリヤー)として鉛油を必須成分として含有したものであり、薬物と鉛油もしくは鉛油中の不純物成分との相互作用により製剤中の薬物の経時的な安定性が低下することが懸念される。また、液状物質である鉛油を薬物の担体として使用するために、製剤中からの薬物の放出が極めて遠くなるので、急激な血中濃度の上昇に伴う重篤な副作用が発現したり、貼付製剤の利点である薬効の持続性に欠けるという問題を生じ、鉛油を含有する上記基材は薬物の徐放を目的とする貼付製剤としては、決して良好な基材とは云い難いものであった。

<課題を解決するための手段>

本発明は上記従来から徐放性貼付製剤が有する問題点を解決するためのものであって、その目的とするところは有効成分としての薬物を持続的に、かつ効果的に経皮吸収させて優れた薬効を発現さ

せうる徐放性貼付製剤を提供することにある。

本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、合成ゴムであるポリイソブチレンと熱可塑性樹脂からなる基材が薬物保持用および皮膚面貼用の粘着性基材として好適であり、鉛油などの薬物保持用および放出用担体を含有させずとも、直接粘着性基材中に薬物を含有させた場合に、薬物の長時間にわたる持続放出性および安定性が良好となることを見い出し、本発明を完成するに至った。なお、ポリイソブチレンに代えて粘着性基材として一般に用いられているアクリル系粘着剤を用い、これに熱可塑性樹脂を組み合わせたところ、長時間にわたって持続的に薬物の放出が得られない場合があった。

即ち、本発明の徐放性貼付製剤は、薬物を感圧性接着剤中に含有させてなる基材層が担持体上に形成され、かつ該感圧性接着剤がポリイソブチレンおよび熱可塑性樹脂を主体として構成されていることを特徴とするものである。

本発明における感圧性接着剤はポリイソブチレ

ンおよび熱可塑性樹脂を主体とするものであり、ポリイソブチレンとしては500~4000の粘度平均分子量を有する第一ポリイソブチレンと、10000~200000の粘度平均分子量を有する第二ポリイソブチレンと、900000~2100000の粘度平均分子量を有する第三ポリイソブチレンの群から選ばれる二種以上のポリイソブチレンの混合物であるものを用いることが好適である。

本発明において、上記第一ポリイソブチレンは感圧性接着剤層に適度な柔軟性および接着性を付与し、第三ポリイソブチレンは感圧性接着剤層に適度な凝集力および薬物の良好な放出特性を付与するものであり、第二ポリイソブチレンは上記两者の中間特性を付与するものである。

上記各ポリイソブチレンは薬物の放出性や皮膚接着性の点から第三ポリイソブチレンを必須成分として10~80重量%、好ましくは20~50重量%含有し、第一ポリイソブチレンを0~80重量%、好ましくは10~60重量%、第二ポリ

・ イソブチレンを0～90重量%、好ましくは10～80重量%の範囲で配合することが好ましい。

また、本発明における感圧性接着剤に用いるポリイソブチレンは、ポリイソブチレンを主成分としてイソブレンゴムを含有する、所謂ブチルゴムを用いても差支えなく、本発明の目的を充分に達成できるものである。さらに、本発明における上記感圧性接着剤には熱可塑性樹脂を含有する。該熱可塑性樹脂を上記ポリイソブチレンと共に感圧性接着剤層中に含有させることによって、感圧性接着剤層内で薬物が拡散移動する際に適度な拡散障害として作用し、持続的にかつ効率的に薬物が皮膚面へ放出され、生体内へ長時間にわたって経皮吸収して効力の持続化が達成できるものである。

このような熱可塑性樹脂としては、例えば常温で固体状態、好ましくは結晶状態のものが採用され、軟化点としては50～250℃のものが好ましく、具体的にはロジンまたはその誘導体、テルペン樹脂、テルペン・フェノール樹脂、石油樹脂、アルキル・フェノール樹脂、キシレン樹脂などの

所謂粘着付与性樹脂が挙げられる。これらの樹脂は一種もしくは二種以上を50重量%以下、好ましくは5～40重量%の範囲で配合する。

本発明において上記ポリイソブチレンおよび熱可塑性樹脂を主体とする感圧性接着剤は、薬物を溶解または分散状態にて含有する薬物保持体として機能し、また該接着剤からなる層は、含有する薬物を適度な速度で拡散移動させることによって適用する皮膚面へ持続的に放出し、生体内へ経皮吸収させる放出コントロール層としても機能するものである。このように薬物が感圧性接着剤中に含有されて、かつその中を徐々に拡散移動することによって本発明の徐放性貼付製剤は、長時間にわたってその効力を発揮するものである。

本発明の徐放性貼付製剤において有効成分として用いる薬物は、局所系や全身系に作用するものが使用でき、例えば消炎鎮痛剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、降圧剤、抗生素質、麻酔剤、抗菌剤、ビタミン剤、抗癲癇剤、血管拡張剤、抗ヒスタミン剤などが目的とする治療用途に応じて適宜選択

される。なお、本発明の薬物には気管支喘息、慢性気管支炎、喘息性気管支炎等の気道閉塞性障害の持続的な緩解を目的とするβ-刺激薬としてのツロブテロールを含まないものである。上記薬物のうち特に好適な薬物としては分子量が低くて融点が低いものや脂溶性の高い薬物が好適であり、脂溶性の高い薬物は経皮吸収性が良好であり、本発明における徐放化の効果が高い。これらの薬物は通常、感圧性接着剤中に0.1～50重量%、好ましくは1～30重量%の範囲で溶解もしくは分散状態にて含有することが望ましい。含有量が0.1重量%に満たない場合は、充分な薬効が期待できなかったり、持続的な薬効の発現が望めない場合がある。また、50重量%を超えて含有させた場合は、增量による薬効および持続性の向上が望めないだけでなく、感圧性接着剤層の皮膚接着性が低下する傾向を示し好ましくない。

本発明の徐放性貼付製剤に用いられる担持体としては、特に限定されないが、皮膚面に貼着した際に著しい違和感を生じない程度に柔軟性を有す

るもののが好ましく、例えばポリエチレン、ポリアロビレン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレンなどのプラスチックフィルム、アルミニウム箔、すず箔などの金属箔、不織布、布、紙などからなる単層フィルムやこれらの積層フィルムが使用できる。また、これらの担持体は前記基材層との密着性、投縋性を向上させるために感圧性接着剤層形成面にコロナ放電処理やプラズマ処理、酸化処理などを施すことが好ましい。

本発明の徐放性貼付製剤は上記担持体の表面に前記感圧性接着剤層を形成してなるものであるが、皮膚面への貼着の直前までは基材層の露出面に、シリコーン樹脂やフッ素樹脂などの塗布によって剝離処理を施した紙やプラスチックフィルムなどの離型ライナーにて被覆、保護することが好ましい。

<発明の効果>

本発明の徐放性貼付製剤は以上のように、含有

する薬物が皮膚を経由して直接循環血中に持続的に放出されるので、経口投与時に生じる肝臓での初回通過効果による代謝を受けず、また一時的な血中濃度の上昇による副作用も生じないものであり、製剤中に含有する薬物の生物学的利用率が高まり、効率よく生体内へ投与できるものである。

また、薬物を含有する感圧性接着剤層は、従来の貼付製剤のように鉛油のような薬物の溶解用や放出用の担体を含有しないので、含有する薬物との相互作用が少なく、薬物の経時的な安定性が極めて良好なものである。

さらに、熱可塑性樹脂を感圧性接着剤に配合、含有させているので、これが薬物の拡散移動障害として作用するものと推定され、持続的放出性がさらに向上するものとなり、有効血中濃度の維持するわち効果の持続性に優れるようになる。その結果、投与回数（単位時間当たりの貼付回数）も減少できるので、皮膚刺激性が緩和されるものである。

<実施例>

の徐放性貼付製剤（感圧性接着剤層中のメトプロロール含有量20%）を得た。

実施例2

実施例1において薬物を消炎鎮痛剤としてのケトプロフェンとした以外は実施例1と同様にして本発明の徐放性貼付製剤（感圧性接着剤層中のケトプロフェン含有量20%）を得た。

実施例3

第三ポリイソブチレン（粘度平均分子量120000、VISTANEX MML-100、エクソン化学社製）33.5部、第二ポリイソブチレン（粘度平均分子量400000、HIMOL 4H、日本石油化学社製）3.5部、第一ポリイソブチレン（粘度平均分子量1260、HV-300、日本石油化学社製）16.5部、脂環族系石油樹脂（軟化点105℃、エスコレック5300、荒川化学工業社製）16.5部をヘキサンに溶解して得た感圧性接着剤溶液（固体分濃度30%）に、冠血管拡張剤としての硝酸イソソルビドを添加混合し、離型ライナー上に乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布、乾燥して感圧

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明する。なお、実施例中、部および%とあるのは、それぞれ重量部および重量%を意味するものである。

実施例1

第三ポリイソブチレン（粘度平均分子量99000、VISTANEX MML-80、エクソン化学社製）28.5部、第二ポリイソブチレン（粘度平均分子量60000、HIMOL 6H、日本石油化学社製）43部、第一ポリイソブチレン（粘度平均分子量1260、HV-300、日本石油化学社製）8.5部、脂環族系石油樹脂（軟化点100℃、アルコンP-100、荒川化学工業社製）20部をヘキサンに溶解して得た感圧性接着剤溶液（固体分濃度30%）に、β-遮断剤としてのメトプロロールを添加混合し、離型ライナー上に乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布、乾燥して感圧性接着剤層を形成した。

次に、ポリエステルフィルム（厚み25μm）に上記にて得た感圧性接着剤層を転着して本発明

性接着剤層を形成した。

次に、ポリエステルフィルム（厚み25μm）に上記にて得た感圧性接着剤層を転着して本発明の徐放性貼付製剤（感圧性接着剤層中の硝酸イソソルビド含有量10%）を得た。

比較例1

実施例1において脂環族系石油樹脂を配合しなかった以外は、実施例1と同様の比率にて各成分を配合して貼付製剤（感圧性接着剤層中のメトプロロール含有量20%）を得た。

比較例2

実施例2において脂環族系石油樹脂を配合しなかった以外は、実施例2と同様の比率にて各成分を配合して貼付製剤（感圧性接着剤層中のケトプロフェン含有量20%）を得た。

比較例3

実施例3において脂環族系石油樹脂を配合しなかった以外は、実施例3と同様の比率にて各成分を配合して貼付製剤（感圧性接着剤層中の硝酸イソソルビド含有量10%）を得た。

比較例4

アクリル酸2-エチルヘキシル60部、アクリル酸2-メトキシエチル40部、過酸化ベンゾイル0.2部を重合用フラスコに仕込み、不活性ガス雰囲気下にて重合反応を行なった。

重合反応中、攪拌速度と外浴温度の調節、および重合溶媒としての酢酸エチルの滴下によって、反応温度を約60℃に制御し、約12時間の反応を行なってアクリル酸エステル系共重合物溶液（固体分濃度28.0%）を得た。

この溶液の固体分80部に対して脂環族系石油樹脂（軟化点100℃、アルコンP-100、荒川化学工業社製）20部を添加して感圧性接着剤溶液とし、実施例1と同様にメトプロロールを添加混合した以外は、実施例1と同様にして貼付製剤（感圧性接着剤層中のメトプロロール含有量20%）を得た。

上記実施例1～3および比較例1～4にて得られた貼付製剤を生体に適用し、適用後における各薬物の血中濃度の推移を第1図～第3図に示した。

なお、実施例1、比較例1および比較例4にて得られた貼付製剤は5.0cmの大きさの試験片に、実施例2および比較例2にて得られた貼付製剤は7.0cm、実施例3および比較例3にて得られた貼付製剤は10.0cmの大きさの試験片に裁断して皮膚面に貼付し、ガスクロマトグラフ法によって血中濃度を測定した。

4. 図面の簡単な説明

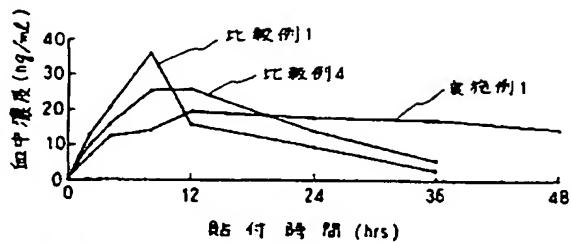
第1図は実施例1、比較例1および比較例4にて得られた貼付製剤を皮膚適用した際の血中濃度の推移、第2図は実施例2および比較例2にて得られた貼付製剤、第3図は実施例3および比較例3にて得られた貼付製剤を皮膚適用した際の血中濃度の推移を示す。

特許出願人

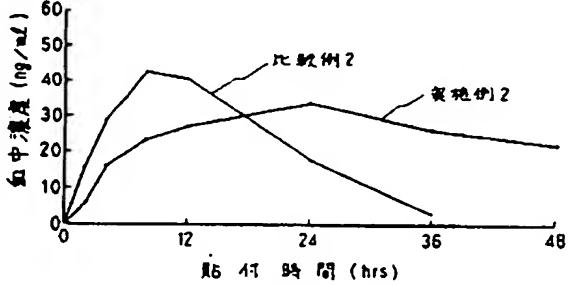
日東電工株式会社

代表者 錦居 五郎

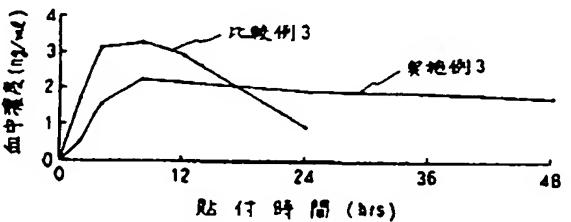
第1図



第2図



第3図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)